

PAS-POSITIVE MAKROPHAGEN
IN DER COLONSCHEIMHAUT

- Kritische Anmerkungen zum Begriff der
sog. "colonic histiocytosis" -

ROLF ENDRIS

—

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0019

Aus dem Pathologischen Institut der Kliniken
der Landeshauptstadt Wiesbaden

PAS-POSITIVE MAKROPHAGEN IN DER COLONSCHEIMHAUT

- Kritische Anmerkungen zum Begriff der sog.

"colonic histiocytosis" -

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

ROLF ENDRIS

aus Tokio

Mainz

1 9 7 5

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11



Fachbereichsdekan: Professor Dr. R. WOLF

Referent: Professor Dr. W. REMMELE

Korreferent: Professor Dr. W. THOENES

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1975

INHALTSÜBERSICHT

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	2
2.1	Untersuchungsgut und Methodik	2
2.1.1	Untersuchungsgut	2
2.1.2	Mikroskopische Untersuchungen	3
2.1.3	Auswertung der Krankenblätter	3
2.1.4	Statistische Methodik	3
2.2	Ergebnisse	9
2.2.1	Häufigkeit des Vorkommens PAS-positiver Mph im Untersuchungsgut	9
2.2.2	Mph-Dichte bei den positiven Fällen	9
2.2.3	Alters- und Geschlechtsverteilung	11
2.2.4	Lokalisation der Mph innerhalb der Darmschleimhaut	12
2.2.5	Zuordnung der Mph zueinander	13
2.2.6	Färbbarkeit	14
2.2.7	Morphologie der Mph	14
2.2.8	Vorkommen bei intestinalen Erkrankungen	16
2.2.9	Vorkommen bei extraintestinalen Erkrankungen	19
2.3	Diskussion	22
2.3.1	Morphologie und Lokalisation der Mph	22
2.3.2	Morphologische Differentialdiagnose	25
2.3.3	Klinische Bedeutung	26
2.3.4	Ätiologie und Pathogenese	27
2.3.5	Terminologie des Vorkommens PAS-positiver Mph in der Colonschleimhaut	29
3	ZUSAMMENFASSUNG	31
4	LITERATURVERZEICHNIS	33

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Dünn- und Dickdarmschleimhaut enthalten unter physiologischen und pathologischen Bedingungen Makrophagen (Mph), die verschiedenartige Substanzen speichern.

Die größte klinische Bedeutung haben die PAS-positiven Mph mit bazilliformen Einschlußkörpern beim Morbus Whipple (WHIPPLE 1907, BLACK-SCHAFER 1949, SIERACKI u. FINE 1959, ROWLANDS u. LANDING 1960, FISHER 1962, FLEMING, YARDLEY u. HENDRIX 1962). Makro- und mikroskopisch eindrucksvoll, jedoch klinisch irrelevant ist die Speicherung eines braunen Pigmentes bei der Melanosis coli (GHADIALLY u. PARRY 1966, GEAR u. DOBBINS 1968). Weiterhin gibt es Mph, die überwiegend Lipofuscin enthalten (FISHER u. HELLSTROM 1964, EKUAN u. HILL 1968).

1960 beschrieben ROWLANDS u. LANDING das Vorkommen PAS-positiver Mph bei 3 Kindern in der Colonschleimhaut. Die Zellen zeigten eine gewisse Ähnlichkeit mit denjenigen beim Morbus Whipple. In Untersuchungen an über 100 weiteren Routinesektionen wurden keine analogen Veränderungen festgestellt. Aufgrund ihrer Ergebnisse vermuteten die Autoren eine Beziehung zum Morbus Whipple. Sie nahmen an, daß die Veränderung einem latenten Frühstadium dieser Krankheit entspräche und bezeichneten sie als "Colonic histiocytosis". Ihre Publikation veranlaßte eine Reihe von Autoren zu Nachuntersuchungen. Dabei stellte sich heraus, daß die Colon-Histiocytose einen überaus häufigen, in manchen Untersuchungsreihen regelmäßigen Befund darstellt, daß sie offenbar nichts mit dem Morbus Whipple gemein hat und daß keine sicheren Beziehungen zu bestimmten Grundkrankheiten bestehen (PUITE u. TESLUK 1955, SIERACKI u. FINE 1959, ROWLANDS u. LANDING 1960, LOU, TEPLITZ u. THAYER 1971).

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Morphologie und Häufigkeit des Vorkommens PAS-positiver Mph in der Lamina

propria der Dickdarmschleimhaut an einem eigenen größe-
ren Untersuchungsgut zu überprüfen und durch die Korrela-
tion der morphologischen Befunde zu den klinischen Daten
mit Hilfe statistischer Methoden Aufschluß darüber zu
erhalten, ob bestimmte Ursachen für die Entstehung der
Colon-Histiocytose verantwortlich zu machen sind.

2 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1 Untersuchungsgut und Methodik

2.1.1 Untersuchungsgut

Die Untersuchungen wurden am 200 Rektumschleimhautbiopsien
aus dem Untersuchungsgut der Deutschen Klinik für Diagno-
stik in Wiesbaden (1971-1973) vorgenommen. Einzige Bedin-
gung für die Aufnahme in das Kollektiv war eine rektosko-
pisch und histologisch (im HE-Präparat) "unauffällige"
Darmschleimhaut.

Alters- und Geschlechtsverteilung gehen aus Tab. 1 hervor.

Alter in Jahren	Männer		Frauen		Summe	
0-20	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
21-30	7	4,8%	7	13,2%	14	7,0%
31-40	22	14,9%	9	17,3%	31	15,5%
41-50	49	33,0%	14	27,0%	63	31,5%
51-60	40	27,0%	9	17,3%	49	24,5%
61-70	25	16,9%	11	21,3%	36	18,0%
71 u. älter	5	3,4%	2	3,9%	7	3,5%
Summe	148	100,0%	52	100,0%	200	100,0%

Tab. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung

2.1.2 Mikroskopische Untersuchungen

Die Rektumschleimhautbiopsien wurden in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. An 4 μ dicken Schnitten wurden nach PAS-Färbung folgende Parameter ermittelt:

1. Zahl der Mph im Präparat. Hierzu wurde die Fläche der Lamina propria mit einem Netzmikrometer ausgemessen, so daß die Zahl der Mph pro mm^2 angegeben werden konnte.
2. Lokalisation innerhalb der Darmschleimhaut.
3. Zuordnung der Mph zueinander (einzeln, in Gruppen, disseminiert).
4. Stärke der Anfärbbarkeit bei der PAS-Färbung.

2.1.3 Auswertung der Krankenblätter

Von allen 200 Fällen wurden die Krankenblattunterlagen ausgewertet, folgende Punkte festgehalten und in Erhebungsbögen übertragen:

1. Anamnestische Angaben
2. Subjektiv geklagte Beschwerden in Zusammenhang mit den Verdauungsorganen
3. Laborwerte
4. Rektoskopischer Befund
5. Klinische Diagnosen
6. Sonstige wichtige Befunde (z.B. durch EKG, Röntgen, Spezialuntersuchungen)
7. Dauer der Erkrankung
8. Vorausgegangene medikamentöse Behandlung

2.1.4 Statistische Methodik

In die Erhebungsbögen wurden folgende Daten aufgenommen (Einteilung von A - M entsprechend der Kennzeichnung auf den Karteikarten):

A Alter in Jahren

- 0 - 20 Jahre
- 21 - 30 Jahre
- 31 - 40 Jahre
- 41 - 50 Jahre
- 51 - 60 Jahre
- 61 - 70 Jahre
- 71 und älter

B Geschlecht

F Vorkommen im Präparat

(Anmerkung: Die Klassen ergeben sich aus der Anzahl der Makrophagen pro mm^2).

Mph/mm²

- 0
- 1 - 10
- 11 - 20
- 21 - 40
- 41 - 60
- 61 - 80
- 81 - 100
- 100 und mehr

G Lokalisation innerhalb der Lamina propria

1. Oberflächenepithelnahe Lokalisation
2. Kryptenepithelnahe und interkryptale
Lamina propria
3. Basale Lamina propria
4. 1. + 2.
5. 2. + 3.
6. 1. + 3.
7. Alle Schichten (diffus)

H Mph in Lymphfollikel- oder Gefäßnähe

weder noch
Lymphfollikelnähe
Gefäßnähe
beides

I Zuordnung zueinander

einzel
in kleinen Gruppen bis drei Zellen
in großen Gruppen
disseminiert

K Anfärbbarkeit

schwach positiv
mäßig positiv
stark positiv

L Intestinale Erkrankungen

- 1 - Lebererkrankungen
 - Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege
 - Pankreaserkrankungen (exogene)
- 2 - Funktionelle Magen-Darm-Beschwerden
 - Colon irritabile
 - Divertikel der Speiseröhre und des Darmes
- 3 - Obstipation
 - Diarrhoe
- 4 - Entzündliche Magen-Darm-Erkrankungen
- 5 - Enddarmkrankungen
- 6 - Restgruppe

M Extraintestinale Erkrankungen

- 1 - Adipositas
 - Hypertriglyceridämie
 - Hyperlipoproteinämie
- 2 - Diabetes mellitus

- 3 - Herz- und Kreislaufferkrankungen
 - Hypertonie
 - Hypotonie
 - Myocarderkrankungen
 - Arteriosklerose, Coronarsklerose
 - Arrhythmien
- 4 - Hormonelle Imbalance
- 5 - Erkrankungen der Atemorgane
- 6 - Erkrankungen der Harn- und Geschlechtsorgane
- 7 - Infektionskrankheiten
 - Fieber und erhöhte BSG unklarer Genese
- R - Restgruppe

Die Häufigkeit der Mph pro mm^2 wurde in verschiedenen Gruppierungen der Fälle, z.B. nach dem Alter, nach den intestinalen und extraintestinalen Erkrankungen sowie dem Verteilungsmuster innerhalb der Darmschleimhaut ermittelt. Dabei wurde geprüft, ob die Häufigkeitsunterschiede zwischen den Klassen jeder Gruppierung, beispielsweise zwischen den Klassen der intestinalen Erkrankungen, überzufällig waren. Hierzu wurde das χ^2 -Verfahren angewandt, bei dem man allerdings nicht von den Häufigkeiten (Prozentwerten) selbst, sondern von den absoluten Zahlen ausging. Um z.B. festzustellen, ob die Gruppe 1 der intestinalen Erkrankungen wesentlich häufiger eine höhere Dichte an Mph aufweist als die Gruppe 2, wurden die Fallzahlen in eine 10-Feldertafel mit dem Merkmal "Dichte der Mph pro mm^2 " als Kopf und dem Merkmal "intestinale Erkrankungen" als Vorspalte eingetragen.

	Dichte der Makrophagen/mm ²					Summe
	keine	1	2	3	R	
- Grp 1	$O_{11} =$ 17	$O_{12} =$ 2	$O_{13} =$ 4	$O_{14} =$ 8	$O_{15} =$ 5	$R_1 =$ 36
Grp 2	$O_{21} =$ 30	$O_{22} =$ 6	$O_{23} =$ 15	$O_{24} =$ 12	$O_{25} =$ 8	$R_2 =$ 71
Summe	$C_1 =$ 47	$C_2 =$ 8	$C_3 =$ 19	$C_4 =$ 20	$C_5 =$ 13	$N = 107$

Erklärung:

O_{11} = Fallzahl im Feld der i-ten Zeile und der i-ten Spalte

R_1 = Zeilensumme der i-ten Zeile
(z.B. 36 von Zeile 1)

C_1 = Spaltensumme der i-ten Spalte
(z.B. 47 in der 1. Spalte)

N = alle Fälle der Tabelle

Aus den Randsummen wurde für jedes Tabellenfach ein Erwartungswert nach der folgenden Formel errechnet:

$$E_{11} = \frac{R_1 \cdot C_1}{N} \quad \begin{array}{l} \text{(Erwartungswert im} \\ \text{Feld der 1-ten Zeile} \\ \text{und der 1-ten Spalte)} \end{array}$$

z.B. $E_{11} = \frac{36 \cdot 47}{107}$ (Erwartungswert im
Feld der 1. Zeile
und der 1. Spalte)

Diese Erwartungswerte entsprechen der Hypothese, daß zwischen dem Merkmal "Dichte" und "Erkrankung" kein Zusammenhang besteht.

Bei Zutreffen dieser sogenannten Null-Hypothese wären die absoluten Werte (O_{11}) nur zufällige Abweichungen von den erwarteten Werten (E_{11}).

Sind die Abweichungen aber sehr groß, dann muß die Null-Hypothese verworfen werden, weil große Abweichungen bei Zutreffen der Null-Hypothese selten wären.

Das Ergebnis wird dann nach Errechnen einer Prüfgröße als signifikant bezeichnet.

Wir betrachten ein Resultat als "signifikant" bzw. als "statistisch gesichert", wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) höchstens 1 % beträgt ($P = 1\%$), d.h. in höchstens 1 % wird die Null-Hypothese verworfen, obwohl sie zutrifft.

Zur Prüfung der Signifikanz wurde χ^2 als Prüfgröße errechnet:

$$\chi^2 (p-1) \cdot (q-1) = \frac{(O_{11} - E_{11})^2}{E_{11}}$$

p = Zahl der Zeilen

q = Zahl der Spalten

Für das o.g. Beispiel ergibt sich ein χ^2 -Wert von 0,091.

Bei einem Freiheitsgrad von

$$F_g = (p-1) \cdot (q-1) = (2-1) \cdot (6-1) = 5$$

beträgt der einem $P = 1\%$ entsprechende tabulierte χ^2 -Wert 15,09.

Das errechnete χ^2 ist kleiner als dieser Wert, liegt also im Zufallsbereich.

Die Null-Hypothese kann nicht verworfen werden.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Häufigkeit des Vorkommens PAS-positiver Mph im Untersuchungsgut.

In 123 der 200 untersuchten Fälle wurden in der Lamina propria der Rektumschleimhaut PAS-positive Mph nachgewiesen.

Dies entspricht einem Prozentsatz von 61,5 %.

Für den 95 %-Vertrauensbereich gilt, daß in $61,5 \pm 6,74\%$ PAS-positive Mph in der Darmschleimhaut vorkommen.

2.2.2 Mph-Dichte bei den positiven Fällen.

Für die 123 Fälle mit nachgewiesenen Mph in der Lamina propria wurde die Mph-Dichte pro mm^2 errechnet.

Abb. 1 zeigt die Verteilung. Daraus geht hervor, daß die Zahl der Fälle mit geringer Mph-Dichte relativ am höchsten ist. Die Gruppen mit 1 - 20 und 21 - 40 Mph pro mm^2 stellen zusammen 95 Fälle = 75,6 % der positiven Fälle.

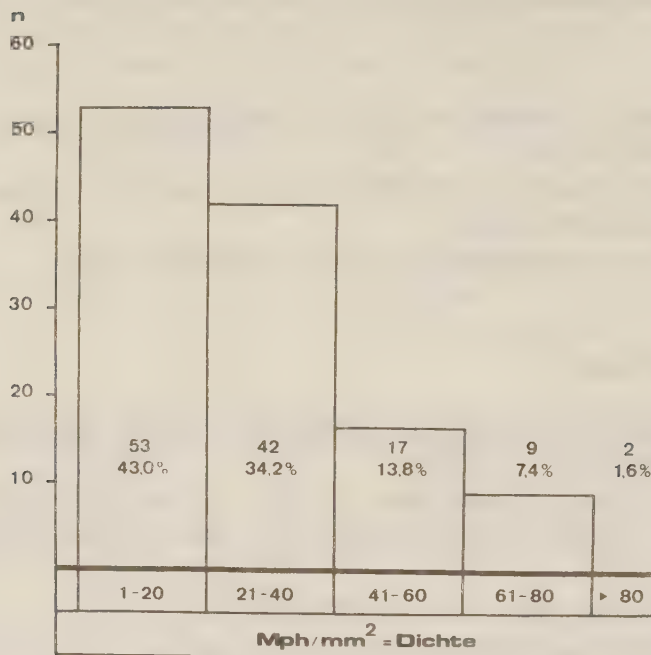


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Mph-Dichte.
Abszisse: Dichte der Mph/mm².
Ordinate: Zahl der Fälle mit nachgewiesenen
Mph in der Lamina propria.

2.2.3 Alters- und Geschlechtsverteilung.

Die Häufigkeit des Mph-Vorkommens und die Verteilung der Mph-Dichte auf die einzelnen Gruppen der Mph-Dichte zeigte keine sichere Beziehung zum Lebensalter (vergl. Tab. 3) und zur Geschlechtsverteilung (vergl. Tab. 4). Zwar beträgt die Relation männlich zu weiblich im gesamten Kollektiv (200 Fälle) $148:52 = 2,8$ und bei den positiven Fällen $87:37 = 2,04$, jedoch ist dieser Unterschied nach dem χ^2 -Test statistisch nicht signifikant.

Dichte	Alter in Jahren							Summe
	0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71	
0	0	5	13	30	16	10	3	77
1-10	0	1	4	3	6	2	1	17
11-20	0	1	6	9	10	10	0	36
21-40	0	6	8	12	8	6	2	42
41-60	0	0	0	7	6	4	1	18
61-80	0	1	0	1	3	3	0	8
81-100	0	0	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	1	0	1	0	2
Summe	0	14	31	63	49	36	7	200

	Dichte = Mph/mm ²							Summe
	0	1 - 10	11 - 20	21 - 40	41 - 60	61 - 80	81	
männl.	62	13	24	30	12	5	2	148
weibl.	15	4	12	12	5	4	0	52
Summe	77	17	36	42	17	9	2	200

Tab. 3 und 4: Beziehungen zwischen Mph-Dichte und Alters- und Geschlechtsverteilung

- 2.2.4 Lokalisation der Mph innerhalb der Darmschleimhaut.
- Abb. 2 zeigt, daß die Gruppen 1, 4 und 7 am stärksten vertreten sind. Gruppe 1 (oberflächenepithelnahe Lokalisation) umfaßt 26 Fälle (= 21,1 % der positiven Fälle), die Gruppe 4 (oberflächenepithelnahe, kryptenepithelnahe und interkryptale Lokalisation) 66 Fälle (= 53,7 %) und Gruppe 7 (alle Schichten) 24 Fälle (= 19,5 %). Ausschließlich basal gelegene Mph wurden nur in 3 Fällen angetroffen. Die Kombination oberflächenepithelnahe und basale Lokalisation ohne Beteiligung der übrigen Abschnitte der Lamina propria ist nicht vertreten.
- Eine auffällige räumliche Zuordnung der Mph zu den kleineren Gefäßen und dem lymphatischen Gewebe konnte nicht bestätigt werden.

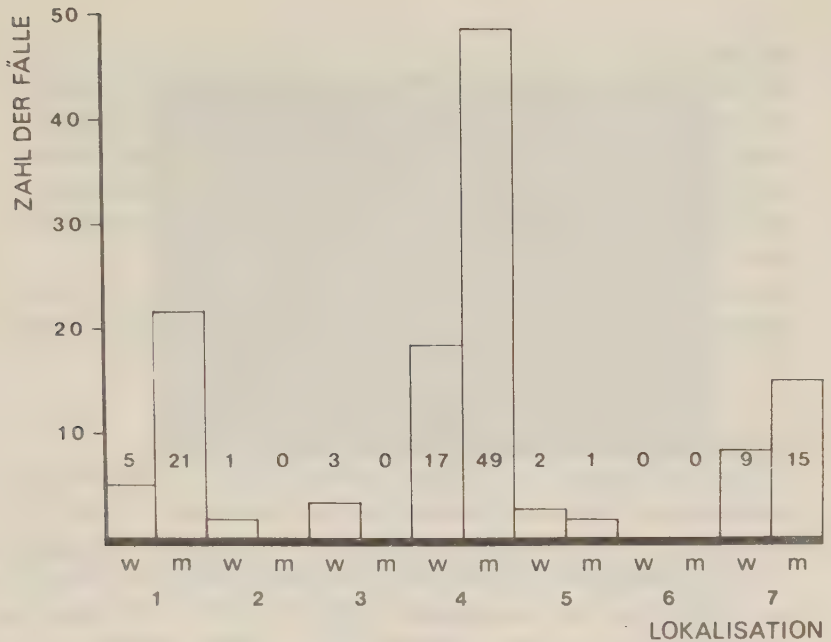


Abb. 2: Lokalisation der Mph innerhalb der Darmschleimhaut. Die Ziffern 1 - 7 der Abb. beziehen sich auf die nähere Lokalisation.

2.2.5 Zordnung der Mph zueinander.

In ungefähr $\frac{2}{3}$ der Fälle (65,0 %) waren die Mph einzeln gelegen, in einem knappen Drittel der Fälle (30,0 %) in kleinen Gruppen bis zu 3 Zellen und nur in 6 Präparaten in größeren Gruppen von mehr als 3 Zellen. Eine disseminierte Anordnung einzeln gelegener Zellen fand sich nicht.

2.2.6 Färbbarkeit.

Die einzelnen Fälle wurden ne nach der Intensität der PAS-Färbung in 3 Gruppen eingeteilt (schwach, mäßig stark, stark angefärbt). Die Zuordnung in die einzelnen Gruppen erfolgte nach dem subjektiven Eindruck der Mehrzahl der Zellen in einem Präparat. Als Maßstab galt die Anfärbbarkeit von etwa 2/3 der Mph.

Die Mehrzahl der Fälle war schwach positiv (39,8 %) oder mäßig stark positiv (42,2 %) angefärbt, nur 17,8 % zeigten eine stark positive Reaktion.

2.2.7 Morphologie der Mph.

Die Zellen sind in der Lamina propria bei PAS-Färbung gut zu erkennen. Ihr Durchmesser beträgt zwischen 10 und 50 μ . Die Zellgrenzen sind oft unscharf, die Form ist unterschiedlich. Interkryptal finden sich vielfach länglich ausgezogene, subepithelial polygonale kleinere Zellen und basal abgerundete größere Mph. Grundsätzlich kommen jedoch alle genannten Formen in sämtlichen Teilen der Schleimhaut vor. Der Zellkern ist oval, liegt meist exzentrisch und ist im Verhältnis zum Lelleib klein. Das Zytoplasma erscheint vor allem bei intensiver PAS-Reaktion granulär, in den größeren Mph, vor allem denjenigen in den basalen Teilen der Lamina propria, auch vakuolär. Als grober Anhaltspunkt kann gelten, daß oberflächennah zahlreichere und kleinere Zellen angetroffen werden als basal, wo die Zellen spärlicher und größer sind.

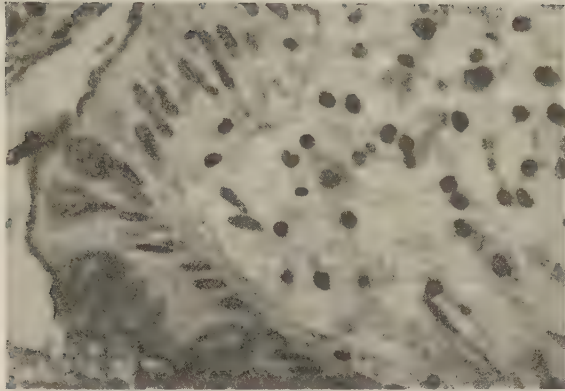


Abb. 3: Typische PAS-positive Makrophagen im oberflächen-
epithelnahen Bereich der Lamina propria.

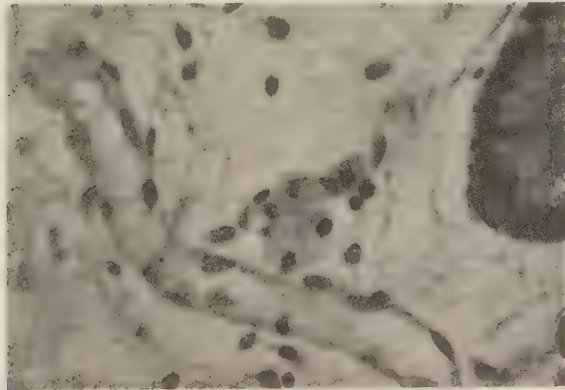


Abb. 4: Große vakuolige Makrophagen im basalen Bereich
der Lamina propria, hier zufällig in Kapillar-
nähe.

2.2.8 Vorkommen bei intestinalen Erkrankungen.

Tab. 5 verzeichnet die bei den 123 positiven Fällen gestellten Diagnosen. Da beim gleichen Patienten häufig mehrere Diagnosen gestellt wurden, ist die Gesamtzahl (192) größer als es der Zahl der positiven Fälle entspricht.

Krankheitsgruppe	Häufigkeit		Summe
	männl.	weibl.	
1) Lebererkrankungen Erkrankungen der Galle Pankreaserkrankungen	30	6	36
2) Funktionelle Magen-Darm- beschwerden Colon irritabile Divertikel der Speiseröhre und des Darmes	50	22	72
3) Obstipation- Diarrhoe	7	9	16
4) Entzündliche Magen-Darm- erkrankungen	13	5	18
5) Enddarkerkrankungen	40	8	48
6) Restgruppe	2	0	2

Tab. 5: Häufigkeit der Diagnosen.

Beziehungen zwischen intestinalen Erkrankungen und Mph-Dichte ließen sich nicht feststellen (Tab. 6).

K	Makrophagen / mm ²							
	1-10	11-20	21-40	41-60	61-80	81-100	100	0
1	2	4	8	3	1	0	1	17
2	6	15	12	4	4	0	0	30
3	0	6	1	3	1	0	1	6
4	3	3	4	3	1	0	0	6
5	4	11	8	5	1	0	1	18
R	0	0	1	1	0	0	0	0

Tab. 6: Beziehung zwischen verschiedenen Kollektiven intestinaler Erkrankungen und Mph-Dichte. Die Ziff. 1 - 5 und der Buchstabe R beziehen sich auf die Krankheitsgruppen der Tab. 5.

Die scheinbare Häufung von Fällen in der Gruppe 2 veranlaßte ihre Überprüfung auf statistische Signifikanz. Die nachfolgende Tab. 7 zeigt den statistischen Vergleich zwischen den Gruppen 2 und 3 bei Anwendung des χ^2 -Tests. Der errechnete χ^2 -Wert betrug 6,374 bei einem Freiheitsgrad von 3. Der bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % entsprechende tabulierte χ^2 -Wert beträgt 11,34. Das errechnete χ^2 ist kleiner als dieser Wert, liegt also im Zufallsbereich. Es besteht demnach keine statistische Signifikanz.

Mph/mm ²		Intestinale Erkrankung		Summe
		Gruppe 2	Gruppe 3	
ohne Mph	E	22,8	7,3	36 41%
	T	30	6	
	%	42%	33%	
1 - 10	E	4,8	1,2	6 7%
	T	6	0	
	%	9%	0%	
11 - 20	E	16,9	4,3	21 24%
	T	15	6	
	%	21%	33%	
21 - 40	E	10,4	2,6	13 14%
	T	12	1	
	%	17%	6%	
41 und mehr	E	10,4	2,6	13 14%
	T	8	5	
	%	11%	28%	
Summe	%	71 100%	18 100%	89 100%
$\chi^2 = 6,374$. Fg 3. statistisch nicht gesichert				

Tab. 7: Erläuterung siehe Text.

2.2.9 Vorkommen bei extraintestinalen Erkrankungen.

Tab. 8 gibt einen Überblick über die Verteilung der einzelnen Diagnosen im Gesamtkollektiv. Auch hier wurden mehrere Diagnosen bei ein und demselben Patienten berücksichtigt.

Krankheitsgruppe	Häufigkeit		Summe
	männl.	weibl.	
1) Adipositas Hypertriglyceridämie Hyperlipoproteinämie	55	9	64
2) Diabetes mellitus	36	8	44
3) Herz-u. Kreislauferkrankungen Hypertonus Hypotonus Myocarderkrankungen Arteriosklerose, Coronarskl. Arrhythmien	32	10	42
4) Hormonelle Imbalance	0	15	15
5) Erkrank'gen d. Atemorgane	25	2	27
6) Erkrankungen der Harn- und Geschlechtsorgane	30	9	39
7) Infektionskrankheiten, Fieber und BSG ↑ unklarer Genese	13	7	20
R) Restgruppe	22	13	35

Tab. 8: Häufigkeit der Diagnosen

Die nachfolgende Tab. 9 gibt die Beziehung "extraintestinale Krankheitsgruppe" zur "Dichte der Mph" wieder. Die Ziff. 1 - 7 und der Buchstabe R beziehen sich auf die Krankheitsgruppe der Tab. 8.

K	Makrophagen/mm ²							
	1-10	11-20	21-40	41-60	61-80	81-100	100	0
1	7	11	15	6	2	0	1	23
2	5	7	9	2	3	0	1	17
3	3	8	8	4	5	0	0	17
4	1	3	6	2	1	0	0	2
5	2	4	7	2	1	0	0	11
6	6	5	9	1	3	0	1	14
7	1	4	5	0	2	0	1	6
R	4	4	7	1	1	0	0	18

Tab. 9: Beziehung zwischen verschiedenen Kollektiven extraintestinaler Erkrankungen und Mph-Dichte.

Auch hier wurde die scheinbare Häufung von Fällen in der Gruppe 1 mit Hilfe des χ^2 -Tests statistisch überprüft. Der Vergleich mit der Gruppe 2 ergab einen errechneten χ^2 -Wert von 2,351. Der entsprechende tabulierte Wert beträgt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % 11,34.

Auch hier ist das errechnete χ^2 somit kleiner als der tabulierte Wert und liegt demnach im Zufallsbereich, so daß keine statistische Signifikanz besteht.

Mph/mm ²		Extraintestinale Erkrankung		Summe
		Gruppe 1	Gruppe 2	
ohne Mph	E	18,8	17,6	40
	T	23	17	
	%	35,4%	38,6%	
1 - 10	E	7,2	4,9	12
	T	7	5	
	%	10,8%	11,4%	
11 - 20	E	11,7	7,3	18
	T	11	7	
	%	17,0%	16,0%	
21 - 40	E	11,2	9,7	24
	T	15	9	
	%	23,0%	20,4%	
41 und mehr	E	8,95	6,05	15
	T	9	6	
	%	13,8%	13,6%	
Summe	%	65 100%	44 100%	109 100%
$\chi^2 = 2,351$. Fg 3. statistisch nicht gesichert				

Mph = Makrophagen
 E = Erwartungswert
 T = Tatsächlicher Wert
 Gruppe 1 : Adipositas, Hypertriglyceridämie,
 Hyperlipoproteinämie
 Gruppe 2 : Diabetes mellitus

2.3 Diskussion

Das gehäufte Vorkommen PAS-positiver Mph in der Lamina propria der Darmschleimhaut wurde erstmals von ROWLANDS u. LANDING (1960) bei Anwendung der PAS-Färbung registriert und die entsprechende morphologische Veränderung als "colonic histiocytosis" bezeichnet. In der Folgezeit wurden ihre lichtmikroskopischen Befunde von mehreren Nachuntersuchern, teilweise unter Zuhilfenahme der Elektronenmikroskopie, bestätigt und erweitert (ASKAR 1964, FISHER u. HELLSTROM 1964, AZZOPARDI u. EVANS 1966, PITTMAN et al. 1966, EKUAN u. HILL 1968, YUNIS u. SHERMAN 1970, LOU et al. 1971).

2.3.1 Morphologie und Lokalisation der Mph.

Die eigenen Ergebnisse decken sich mit denjenigen anderer Autoren, wonach oberflächennahe vor allem kleine, in den basalen Schichten der Lamina propria vor allem größere Mph angetroffen werden (YUNIS u. SHERMAN 1970, LOU et al. 1971). Auch von den anderen Autoren wird der Zelldurchmesser mit etwa 10 - 50 μ angegeben (AZZOPARDI u. EVANS 1966, LOU et al. 1971).

Das Zytoplasma der Zellen ist bei HE-Färbung mehr oder weniger basophil, manchmal blau-grau (YUNIS et al. 1970, LOU et al. 1971), die Kerne sind klein und liegen teilweise zentral, teils exzentrisch.

Einige wichtige histochemische Eigenschaften des Zytoplasmas der Mph bzw. der darin enthaltenen granulären und vakuolären Strukturen sind in Tab. 11 wiedergegeben. Daraus geht hervor, daß eine erhebliche Ähnlichkeit zwischen den histochemischen Eigenschaften der Granula in den Mph und denjenigen des epithelialen Mucins der Rektumschleimhaut besteht. Hieraus ergeben sich Schlußfolgerungen für die Ätiologie und Pathogenese der Veränderung (s. unten).

Die histochemischen Ergebnisse werden durch die Elektronenmikroskopie gestützt. Die Mph enthalten Phagosomen mit einem amorphen, im allgemeinen homogenen, gelegentlich aber auch fein granulären Material, das mit demjenigen des Becherzell-

mucigens identisch ist (LOU et al. 1971). Diese Phagosomen unterscheiden sich eindeutig von den elektronendichteren intakten Lysosomen. Daneben finden sich Phagolysosomen mit morphologischen Charakteristika beider Organellen.

Schließlich finden sich Mph mit vielen membrangebundenen Anhäufungen eines mucinähnlichen Materials ohne nachweisbare Lysosomen, aber mit sonst intakten Organellen. Diese Zellen werden von LOU et al. als degranulierte Mph im Endstadium betrachtet. Die Ergebnisse von LOU et al. decken sich im Prinzip mit denjenigen von AZZOPARDI und EVANS (1966), von PITTMAN et al. (1966), von EKUAN u. HILL (1968) und von YUNIS u. SHERMAN (1970). Von allen elektronenmikroskopischen Untersuchern wird darauf hingewiesen, daß die in den PAS-positiven Mph gefundenen Zytoplasmaeinschlüsse nicht mit denjenigen beim Morbus Whipple identisch sind. Die Lokalisation der Mph ist vorwiegend oberflächennahe und nimmt zur Tiefe hin ab. So fanden YUNIS u. SHERMAN (1970) 90 % aller Mph nahe der epithelialen Basalmembranen in der Spitze der Schleimhautfalten. Auch in den eigenen Untersuchungen dominierte die oberflächenepithel- und kryptenepithelnahe Lokalisation (vergl. Abb. 2).

Die Mph-Dichte wurde in unseren Untersuchungen bei 2/3 der Fälle mit etwa 25 - 30 Zellen pro mm^2 ermittelt. Demgegenüber fanden YUNIS et al. (1970) einen Durchschnittswert von 300 Zellen pro mm^2 , der gelegentlich noch beträchtlich überschritten wurde. Worauf die Diskrepanz um eine Zehnerpotenz beruht, vermögen wir nicht zu erklären. Immerhin lagen die höchsten Werte in unseren eigenen Untersuchungen bei 138 (intestinale Erkrankungen) bzw. 112 (extraintestinale Erkrankungen). Außerdem beziehen sich die Ergebnisse von YUNIS et al. (1970) auf Untersuchungen ausschließlich an Kindern und die unserigen ausschließlich auf solche an Erwachsenen. Schließlich wurden von YUNIS et al (1970) nur solche Fälle ausgewählt, die durch ihren abnorm hohen Mph-Gehalt auffielen, während unsere Untersuchungen an einem unausgewählten Kollektiv vorgenommen wurden.

	PAS-positive Makrophagen			Ceroid-like Histiocytosis	Melanosis coli	M. Whipple
	1	12	14	7	1	7
PAS nach Diastase	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+
Mucicarmin	+	+			e	e
Alcianblau	+	+			e	e
Gomori-Aldehyd- fuchsin	+	+			e	e
Toluidinblau	+	+			e	e
Sudanschwarz B	e	e		+	(+)	(+)
Masson-Fontana	e			0	+	e
Eigenfluoreszenz	(+)			+	orange-gelb	e

Tab. 11: Histochemie der PAS-positiven Mph bei Colonhistiocytose, sog. Ceroid-like Histiocytosis, Melanosis coli und M. Whipple.

Die Ziffern in der 2. Querspalte entsprechen der Numerierung der Arbeiten im Literaturverzeichnis.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (AZZOPARDI u. EVANS 1966, YUNIS et al. 1970) wurde keine Beziehung der Mph-Zahl und -Dichte zum Lebensalter und zum Geschlecht der Patienten festgestellt.

2.3.2 Morphologische Differentialdiagnose.

Die PAS-positiven Mph müssen differentialdiagnostisch von denjenigen bei der Melanosis coli und beim Morbus Whipple abgegrenzt werden.

Die PAS-Reaktion und die PAS-Reaktion nach Diastaseeinwirkung sind bei allen 3 Mph-Typen positiv. Makroskopisch und am ungefärbten Schnittpräparat bzw. bei HE-Färbung gibt sich lediglich die Melanosis coli an einer mehr oder weniger starken Braunfärbung zu erkennen (vergl. FISHER u. HELLSTROM, 1964). Die PAS-positiven Mph der Colon-Histiocytose sind hingegen im HE-Schnitt kaum oder gar nicht zu erfassen.

Nach übereinstimmender Angabe der Autoren, die sich mit der Histochemie der verschiedenen Mph beschäftigt haben (AZZOPARDI u. EVANS 1961, PITTMAN et al. 1966, FISHER u. HELLSTROM 1964), läßt sich die Differentialdiagnose zwischen den PAS-positiven Mph der Colon-Histiocytose und den Mph der Melanosis recti im wesentlichen durch folgende Färbungen treffen, die nur bei den Zellen der Colon-Histiocytose positiv sind: Mucicarmin, Alcianblau, Gomori-Aldehydfuchsin und Toluidinblau. Umgekehrt erweist sich das Pigment bei der Melanosis recti, nicht aber das Zytoplasma der Mph bei der Colon-Histiocytose als argentaffin (AZZOPARDI u. EVANS 1966). Die Färbung mit Sudanschwarz B erlaubt keine sichere Differentialdiagnose, da hierbei auch die Zellen der Colon-Histiocytose positiv reagieren können (FISHER u. HELLSTROM 1964, nach AZZOPARDI u. EVANS 1966 sind nur die Zellen der Melanosis coli positiv). Dagegen kann die Eigenfluoreszenz des Zytoplasmas der Mph für die Differentialdiagnose herangezogen werden. Die Zellen der Melanosis coli zeigen eine orange-gelbe, diejenigen der Colon-Histiocytose eine grün-gelbe Eigenfluoreszenz (FISHER u. HELLSTROM 1964).

Die Mph beim Morbus Whipple zeigen ebenso wie diejenigen der Melanosis recti keine Reaktion mit Mucicarmin, Alcianblau, Gomori-Aldehydfuchsin und Toluidinblau. Die Zellen besitzen keine Eigenfluoreszenz (FISHER u. HELLSTROM 1964). Am besten geeignet für die Differentialdiagnose ist die Elektronenmikroskopie, da beim Morbus Whipple die typischen "sickleform particles containing cells" (SPC-Zellen) nachgewiesen werden können (SIERACKI 1958, SIERACKI u. FINE 1959).

Die von FISHER und HELLSTROM 1964 als "ceroid-like colonic histiocytosis" beschriebene Veränderung ist offensichtlich mit der Histiocytosis coli identisch. FISHER u. HELLSTROM hatten aufgrund ihrer histochemischen Untersuchungen eine Identität der gespeicherten Substanzen mit Ceroid vermutet, obgleich bestimmte Abweichungen im färberischen Verhalten bestanden.

Schleimfärbungen wurden von diesen Autoren (abgesehen von der PAS-Färbung) nicht ausgeführt. Daß auch die PAS-positiven Mph der Colon-Histiocytose Ceroid enthalten können, ist seit langem bekannt (FISHER u. HELLSTROM 1964).

2.3.3 Klinische Bedeutung.

Schon FISHER und HELLSTROM (1964) hatten eine Beziehung der Colon-Histiocytose bei ihren 4 Fällen zu der klinisch bei 3 Fällen vorhandenen Diarrhoe negiert. AZZOPARDI u. EVANS (1966) fanden keine Häufung einer Diarrhoe, Proctocolitis oder Proctitis in der Gruppe der Fälle mit Colon-Histiocytose, vergleichen mit der Gruppe der Fälle ohne diese histologische Veränderung. Auch im Untersuchungsgut von PITTMAN et al. (1966) ergaben sich keine eindeutigen Anhaltspunkte für eine Beziehung zu bestimmten Darmerkrankungen.

Mit den vorliegenden Befunden werden die bisherigen Ergebnisse statistisch gesichert. Beziehungen der Colon-Histiocytose zu bestimmten intestinalen und extraintestinalen Erkrankungen konnten nicht festgestellt werden.

2.3.4 Ätiologie und Pathogenese.

Die ursprünglich von ROWLANDS u. LANDING (1960) vertretene Meinung, die Colon-Histiocytose sei das klinisch latente Vorstadium eines Morbus Whipple, ist als falsch erkannt, seitdem in zahlreichen elektronenmikroskopischen Untersuchungen gezeigt werden konnte, daß die PAS-positiven Mph der Colon-Histiocytose nicht die bazilliformen Einschlüsse des Morbus Whipple enthalten.

Weiterhin sprechen die histochemischen, licht- und elektronenmikroskopischen Befunde der letzten Jahre dafür, daß im Vordergrund nicht die Speicherung von Ceroid bzw. Lipofuszin, sondern von Schleimsubstanzen steht, die denjenigen der Becherzellen des Colonschleimhautepithels histochemisch entsprechen. Ceroid bzw. Lipofuszin sind Beimengungen, die häufig vorkommen, deren Auftreten in den PAS-positiven Mph jedoch nicht obligat ist (vergl. YUNIS u. SHERMAN 1970). Damit setzt die von FISHER u. HELLSTROM (1964) vorgeschlagene Bezeichnung "Ceroid-ähnliche Colon-Histiocytose" zumindest einen falschen Akzent.

Einen wesentlichen Fortschritt in unseren Kenntnissen der Pathogenese brachte die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von LOU et al. 1971. Diese Autoren konnten lichtmikroskopisch nachweisen, daß die Becherzellen der angrenzenden Colonschleimhaut häufig vergrößert waren und vermehrt Schleimvakuolen enthielten. Nicht selten fand sich eine Kompression, eine Abflachung oder auch eine Ruptur der Krypten mit Austritt von Schleim durch die Basalmembran in die umgebende Lamina propria. Auch die Kryptenlichtungen und -öffnungen waren manchmal erweitert, die Krypten enthielten einen Schleim mit deutlich stärkerer Anfärbung. Elektronenmikroskopisch konnten die Autoren zeigen, daß die Becherzellen im Bereich der vorgenannten lichtmikroskopischen Strukturänderungen u.a. eine deutliche Erweiterung des rauen endoplasmatischen Reticulums mit herdförmigem Verlust des Ribosomenbesatzes und eine Glycogenabnahme aufwiesen.

Gelegentlich fanden sich Rupturen der erweiterten Zysternen des rauhen endoplasmatischen Reticulums, fragmentierte Plasmamembranen, Myelinfiguren und große optische leere Vakuolen. In einigen Fällen wurde eine Ruptur der epithelialen Basalmembran mit Austritt von Becherzellinhalt in die Lamina propria beobachtet. Dem ausgetretenen Zellmaterial der Becherzellen lagen hin und wieder Mph an. Schließlich fanden sich zahlreiche Mph mit gespeichertem Becherzellinhalt. Hierauf wurde bereits weiter oben (S. 22) hingewiesen.

LOU et al. bestätigten mit ihren Untersuchungen die histochemischen Ergebnisse von AZZOPARDI u. EVANS (1966), wonach die Mph Schleimsubstanzen enthielten. AZZOPARDI u. EVANS benannten die Zellen aus diesem Grunde als "Muciphagen". Schon diese Autoren vermuteten, daß das Mucoprotein in den Muciphagen am wahrscheinlichsten aus den Epithelzellen der Schleimhaut stamme. Diese Ansicht wurde von LOU et al. 1971 aufgrund der erwähnten elektronenmikroskopischen Befunde untermauert.

Damit stellt sich die Frage danach, welcher Mechanismus im Übertritt des Becherzellinhaltes in die Mph zugrunde liegt. LOU et al. vermuten, daß unter dem Einfluß eines unbekannten Stimulus - etwa eines geringgradigen Traumas oder einer chronischen Reizung - die Schleimproduktion zunehme, vergleichbar etwa den Verhältnissen bei der chronischen Bronchitis. Als Stütze ihrer Ansicht nennen sie u.a. die lichtmikroskopische Erweiterung der Kryptenlichtungen und -öffnungen sowie die elektronenmikroskopisch festgestellte Vergrößerung der Schleimtröpfchen in den Becherzellen mit Kompression der umgebenden Zytoplasmaorganellen. Auch eine veränderte Zusammensetzung des Schleims, wie sie sich etwa aus der verstärkten Basophilie im lichtmikroskopischen Bild vermuten läßt sowie ein fokal erhöhter intralimaler Druck in den Krypten wurde als mögliche Erklärung herangezogen.

Diese Ansicht wird u.a. dadurch gestützt, daß die Mehrzahl der Mph in Nähe der Schleimhautoberfläche bzw. der Kryptenepithelien liegt.

Ohne Rücksicht darauf, wodurch der Übertritt von Schleimsubstanzen in die Lamina propria ausgelöst wird, kann in Übereinstimmung mit den früheren Autoren festgestellt werden, daß das Auftreten PAS-positiver Mph im Schleimhautstroma der Dickdarmschleimhaut im Grunde genommen einen physiologischen Befund darstellt, dem kein Krankheitswert zukommt. Hierfür spricht nicht nur das Fehlen einer Beziehung zu klinischen Krankheitssymptomen bzw. morphologisch faßbaren Darmerkrankungen, sondern auch die große Häufigkeit, in der sich diese Veränderung findet. Nach Angabe der meisten Autoren liegt die Häufigkeit der Colon-Histiocytose in der Rektumschleimhaut zwischen 34 und 100 % (LOU et al. 1971, AZZOPARDI u. EVANS 1966, YUNIS et al 1970, eigene Untersuchungen). Wenn eine geringere Häufigkeit gefunden wurde (z.B. EKUAN et al. 1968, ASKAR 1964, FISHER u. HELLSTROM 1966), so beruht dies mit größter Wahrscheinlichkeit darauf, daß eine ungenügende Färbetechnik angewandt wurde oder daß das Vorkommen einzelner Mph in der Statistik unberücksichtigt blieb.

2.3.5 Terminologie des Vorkommens PAS-positiver Mph in der Darmschleimhaut.

Abschließend stellt sich die Frage, ob die Bezeichnung "Colon-Histiocytose" für die klinische und pathologisch-anatomische Praxis geeignet erscheint.

Vom morphologischen Bild her ist die Bezeichnung zweifellos gerechtfertigt. Sie erweckt jedoch beim Kliniker den Eindruck, als handelte es sich um ein Krankheitsbild (vergl. "Histiocytosis X") und nicht um einen physiologischen Befund. Da es sich um eine Darmschleimhautveränderung handelt, besteht zudem die Gefahr der gedanklichen Verknüpfung mit einem Morbus Whipple.

Daher schlagen wir vor, das Vorkommen PAS-positiver Mph in der Dickdarmschleimhaut nicht mit einem eigenen Namen zu belegen, wodurch dem harmlosen Befund ein Wert bemessen wird, der ihm unter klinischen Gesichtspunkten in keiner Weise zukommt.

ZUSAMMENFASSUNG

1. 1960 wurde von ROWLANDS u. LANDING das Vorkommen PAS-positiver Makrophagen (Mph) bei 3 Kindern in der Colonschleimhaut beobachtet. Die Autoren bezeichneten die Veränderung als "colonic histiocytosis" und vermuteten eine Beziehung zum Morbus Whipple. Diese Annahme wurde durch spätere elektronenmikroskopische Befunde mehrerer Nachuntersucher widerlegt.
2. Die vorliegenden Untersuchungen dienten dazu, an einem größeren unausgewählten Untersuchungsgut mit Hilfe morphologischer und statistischer Methoden festzustellen, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Vorkommen PAS-positiver Mph und intestinalen oder extraintestinalen Erkrankungen besteht.
3. Die Untersuchungen wurden an 200 Rektumschleimhautbiopsien aus dem Untersuchungsgut der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden ausgeführt. Folgende Parameter wurden an PAS-gefräbten Schnittpräparaten ermittelt: Zahl der Mph im Präparat, Lokalisation innerhalb der Darmschleimhaut, Zuordnung der Mph zueinander, Stärke der Anfärbbarkeit. Weiterhin wurden die zugehörigen Krankenblattunterlagen eingehend ausgewertet.
4. PAS-positive Mph wurden in 61,5 % der Fälle angetroffen. Die Zahl der Fälle mit geringer Mph-Dichte war relativ am höchsten. Am häufigsten lagen die Mph oberflächenepithel- und kryptenepithelnahe sowie interkryptal (53,7 % der Fälle). In etwa 2/3 der Fälle waren sie einzeln gelegen, in eine, knappen Drittel der Fälle fanden sie sich in kleinen Gruppen bis zu 3 Zellen. Nur ausnahmsweise wurden größere Zellgruppen angetroffen. Die Anfärbbarkeit war unterschiedlich; die überwiegende Mehrheit der Zellen war gering oder mäßig stark angefärbt. Zytologisch handelt es

sich bei den Mph um relativ große Zellen mit einem Durchmesser zwischen 10 und 50 μ , oft mit unscharfen Zellgrenzen, einem granulären bis vakuolären PAS-positiven Zytoplasma und kleinen, meist exzentrisch gelegenen Kernen. Oberflächennahe sind die Zellen gewöhnlich zahlreicher und kleiner als in den basalen Schleimhautanteilen.

5. Mit Hilfe der Statistik ließen sich keine Beziehungen zwischen intestinalen oder extraintestinalen Erkrankungen und dem Vorkommen der Mph feststellen.
6. In der Diskussion werden folgende Punkte erörtert:
Morphologie und Lokalisation der Mph einschließlich der elektronenmikroskopischen und histochemischen Befunde; morphologische Differentialdiagnose der Zytoplasmaeinschlüsse gegenüber denjenigen bei Melanosis coli und Morbus Whipple; klinische Bedeutung der PAS-positiven Mph; Ätiologie und Pathogenese.
7. Abschließend wird zur Terminologie des Vorkommens PAS-positiver Mph in der Darmschleimhaut Stellung genommen. Das Vorkommen der Zellen ist ein physiologischer Befund, ein eigener Krankheitswert kommt ihm nicht zu. Es wird daher für unzweckmäßig erachtet, die Veränderung mit "Colon--Histiozytose" zu bezeichnen und sie damit von der Namensgebung her in die Nachbarschaft echter Krankheitsbilder wie etwa der Histiozytosis X zu rücken.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AZZOPARDI, J.G. and D.J. EVANS:
Mucoprotein-containing histiozytes (muciphages)
in the rectum.
J. Clin. Path. 19, 368-374, 1966
2. BLACK-SCHAFFER, B.:
The tinctorial demonstration of a glycoprotein
in Whipple's disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 27, 225-231, 1949
3. CAMPBELL, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Thieme, Stuttgart, 1971
4. CARSON, M.J., D.L. CHADWICK, C.A. BRUBAKER,
R.S. CLELAND and B.H. LANDING:
Thirteen boys with progressive septic granulomatosis.
Pediatrics 35, 405-412, 1965
5. EKUAN, J.H. and R.B. HILL:
Colonic histiocytosis. Clinical and pathological
evaluation.
Gastroenterologie 55, 619-625, 1968
6. FISHER, E.R.:
Whipple's Disease: Pathogenetic Considerations.
J.A.M.A. 181, 396-403, 1962
7. FISHER, E.R. and H.R. HELLSTROM:
Ceroid-like colonic histiocytosis.
Am. J. Clin. Path. 42, 581-593, 1964
8. FLEMING, W.H., J.H. YARDLEY and T.R. HENDRIX:
Diagnosis of Whipple's disease by rectal biopsy.
New Engl. J. Med. 267, 33-34, 1962

9. GEAR, E.V. and W.O. DOBBINS:
Rectal biopsy.
Progr. Gastroent. 55, 522-544, 1968
10. GHADIALLY, F.N. and E.W. PARRY:
An electron-mikroskope and histochemical study
of melanositis coli.
J. Path. Bact. 92, 313-317, 1966
11. LOU, T.Y., C. TEPLITZ and W.R. THAYER:
Ultrastructural morphogenesis of colonic PAS-
positive macrophages ("Colonic histiocytosis").
Human Path. 2, 421-439, 1971
12. PITTMAN, F.E., W.T. SMITH, A. MIZRAHI, W.A. BLAND
and J.C. PITTMAN:
Clinical, histochemical and electron microscopic
study of colonic histiocytes.
Gut. 7, 458-467, 1966
13. PUITE, R.H. and H. TESLUK:
Whipple's Disease.
Am. J. Med. 19, 383-400, 1955
14. ROWLANDS, D.T. and B.H. LANDING:
Colonic histiocytosis in children.
Report of a form resembling that seen in Whipple's
disease.
Am. J. Path. 36, 201 -210, 1960
15. SIERACKI, J.C. and G. FINE:
Whipple's disease-observations on systemic involvement.
Arch. Path. 67, 81-93, 1959

16. WHIPPLE, G.H.:

A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. Bull. Johns Hopkins Hosp. 18, 382-391, 1907

17. YARDLEY, J.H. and T.R. HENDRIX:

Combined electron and light microscopy in Whipple's disease: demonstration of "bacillary bodies" in intestine. Bull. Johns Hopkins Hosp. 109, 80-98, 1961

18. YUNIS, E. and F.E. SHERMAN:

Macrophages of the rectal lamina propria in children Am. J. Clin. Path. 53, 580-591, 1970

Herrn Professor REMMELE danke ich für die Überlassung des Themas, für die Beratung und Unterstützung bei der Ausführung der Untersuchungen und für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. FOLTIN für die Mitwirkung bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Frl. I. HEIM und Frl. D. GILMER danke ich für die Herstellung der Schnittpräparate.

LEBENS LAUF

- 18.10.1939 geboren in Tokio/Japan als Sohn des Industriekaufmanns Clemens Endris und seiner Ehefrau Johanna, geb. Gilbert
- 1946-1951 Volksschule Wetzlar
- 1960 Reifeprüfung in Idstein/Ts.
- 1960-1961 Grundwehrdienst
- 1961-1966 Studium der Zahnheilkunde in Mainz
- 1966 Zahnärztliche Prüfung
- 1967 Promotion zum Dr. med. dent.
- 1965-1971 Studium der Medizin in Mainz
- 1971 Ärztliche Prüfung
- 1972 Medizinalassistentz an den Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden
- 1973 Weiterbildung am Pathologischen Institut der Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden
- Ab 1974 Weiterbildung am Institut für Rechtsmedizin der Universität Mainz

